

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern

Direktor: Prof. W. Wilbrandt

Der Einfluss des Atropins auf die Säureausscheidung der Rattenniere

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

RENÉ GRAF

von Leutwil (Aargau)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern

Direktor: Prof. W. Wilbrandt

Der Einfluss des Atropins auf die Säureausscheidung der Rattenniere

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

RENÉ GRAF

von Leutwil (Aargau)

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Wilbrandt
von der medizinischen Fakultät zum Druck
als Dissertation genehmigt.

Bern, den 3. Mai 1950.

Der Dekan der med. Fakultät

PROF. DR. HALLAUER



Der Einfluss des Atropins auf die Säureausscheidung der Rattenniere

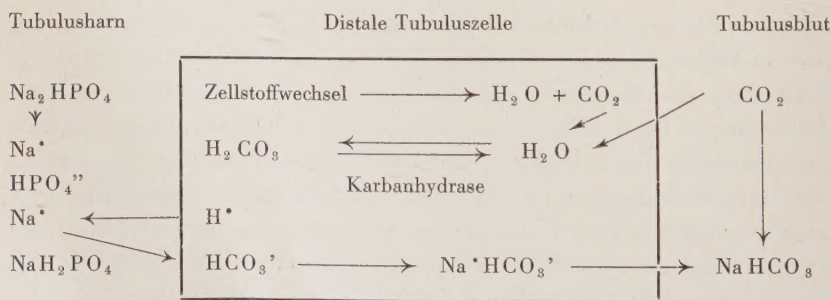
EINLEITUNG

Meldrum und Roughton (12) stellten 1932 aus Rindererythrocyten ein Ferment dar, das noch in Verdünnungen von 1:10 Millionen wirksam ist. Es wurde als Katalysator der Reaktion $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ erkannt, womit seine Bedeutung für den CO_2 -Austausch gegeben ist. Das Kohlendioxyd wird als Bicarbonation gebunden, weshalb der Aufnahme von CO_2 ins Blut eine Hydratisierung zu H_2CO_3 folgen muss. Diese Reaktion beansprucht aber an sich viel mehr Zeit, als beim raschen Durchgang des Blutes durch die Kapillaren zur Verfügung steht. Hier greift die Kohlen-säureanhydrase ein, und zwar sowohl im Sinne einer Hydratisierung beim Austausch Gewebe — Blut, als auch als Dehydratisierung in der Lunge bei der CO_2 -Abgabe an die Atmungs-luft. Es stellen somit die Erythrocyten als Besitzer der Kohlen-säureanhydrase für den CO_2 -Austausch eine unbedingt notwendige Zwischenstation dar.

Später wurde jedoch die Kohlen-säureanhydrase ausser in den Erythrocyten auch in Magen, Niere und Pancreas gefunden. So wies Davenport (2) in den Belegzellen des Magens das Enzym nach. Er stanzt Scheiben blutfreier Magenmucosa aus der Magenwand und zerlegt sie in dünne Schnitte parallel der Oberfläche. Die Enzymkonzentration in diesen Schnitten liess sich aus der Aktivität bestimmen und mit der Anzahl Belegzellen vergleichen, die in den entsprechenden histologischen Präparaten gefunden wurden. Als Resultat ergab sich eine deutliche Korrelation zwischen Zellzahl und Enzymkonzentration. Bei Katzen wurde sogar eine 6 — 7 fache Konzentration im Vergleich zu den Erythrocyten gefunden.

Da die Belegzellen als Bildungsstätte für die Magensalzsäure angesehen werden, stellte sich die Frage, ob dabei die Karbanhydrase beteiligt ist, und wie man sich gegebenenfalls den Mechanismus vorzustellen hätte. Diese Annahme ist von verschiedenen Seiten gemacht worden (3, 10). Man stützte sich hierbei u. a. auf die folgenden Versuchsergebnisse: Die Kohlensäureanhydrase wird in vitro durch Sulfanilamid gehemmt (9, 11); in vivo beobachtet man durch dieses Medikament am Magen eine Hemmung der Salzsäuresekretion (3).

Die Bildung eines sauren Urins stellt uns vor ähnliche Probleme wie die Salzsäuresekretion am Magen. Auch bei der Niere entsteht aus dem leicht alkalischen Blutserum ein saures Endprodukt, dessen pH bis 4,6 gehen kann (14). Als Ort dieser Säuerung fanden Montgomery und Pierce (13) die distalen Kanälchenpartien. Bei Punktion an der Amphibienniere zeigt das Filtrat in Endkammer, Haupt- und Überleitungsstücken dasselbe pH wie das Blut. Erst in den folgenden Abschnitten wird der Urin sauer. Zu diesem Ergebnis können zwei verschiedene Mechanismen führen: einmal Rückresorption von Bicarbonat und Phosphat, dann aber auch Sekretion von Säure. In Versuchen am Menschen bestimmt Pitts (14) die Rückresorption von Phosphat und Bicarbonat und vergleicht sie mit der Säureausscheidung im Urin. Es ergibt sich, dass durch Rückresorption höchstens $\frac{1}{3}$ der tatsächlich ausgeschiedenen Säure entsteht (ca. $\frac{1}{10}$ durch Phosphat- und $\frac{1}{4}$ durch Bicarbonatresorption), die restlichen $\frac{2}{3}$ also als Säure sezerniert werden. Eine wesentliche Rolle spielt hier wahrscheinlich die Karbanhydrase, die, wie bereits erwähnt, sich auch in der Niere findet, weshalb Pitts das folgende Schema aufgestellt hat:



[Aus Pitts: Renal Excretion of Acid (14)]

Die Figur zeigt eine distale Tubuluszelle, auf der einen Seite dem den Tubulus versorgenden Blutstrom ausgesetzt, auf der andern dem Tubulusharn. Dank ihrer eigenen Stoffwechseltätigkeit und dank der Verbindung mit dem Blut hat sie ein ständiges Angebot von CO_2 . Die starke Konzentration von Kohlensäureanhydrase ermöglicht auch hier eine rasche Hydrierung mit anschliessender Dissoziation, wobei das entstehende Wasserstoffion gegen ein Natriumion im Tubulusharn ausgetauscht wird. Das Natriumion selber gelangt mit der entsprechenden Menge Bicarbonat zurück in den Blutkreislauf, das Wasserstoffion aber, zusammen mit dem restlichen Anion, wird im Urin als titrierbare Säure ausgeschieden.

Zusammenfassend halten wir fest, dass die Säureausscheidung durch die Niere vermutlich ähnlich vor sich geht wie am Magen. In beiden Organen wird durch aktive Zellarbeit Säure ausgeschieden, hier wie dort finden wir die Kohlensäureanhydrase. Als weitere Stütze dieser Annahme sind die Versuche von Höber (6) mit Sulfanilamid anzuführen: der normale saure Froschharn wird durch Zugabe von Sulfanilamid zur Perfusionsflüssigkeit alkalisch. Auch beim Hund liegen entsprechende Befunde vor (15). Wir haben also auch hier ein ähnliches Verhalten wie am Magen, indem sich durch Hemmung der Karbanhydrase mit Sulfanilamid das pH des Magensaftes und des Urins nach der alkalischen Seite hin verschiebt.

Aus dieser Parallelität ergibt sich für die vorliegende Arbeit die Frage, ob die offenbar verwandten Mechanismen sich in Bezug auf pharmakologische Stimulation und Hemmung ebenfalls ähnlich verhalten. Besonders interessiert das Verhalten gegenüber Atropin und Histamin. Zunächst erschien es allerdings zweckmässig, uns zu vergewissern, ob auch an den uns zur Verfügung stehenden Versuchstieren der Sulfanilamideffekt nachweisbar ist.

METHODISCHES

A. Versuchsanordnung

Als Versuchstiere wurden ausschliesslich Ratten beiderlei Geschlechts im Gewicht von 140 — 250 g verwendet. Sie standen ausserhalb der Versuchstage unter gleichen Bedingungen bei einer Kost aus gekochten Kartoffeln,

Brot, Rüben, Grünzeug, Fleischresten und beliebigem Wasserangebot. Während der Versuche wurde von einer Fütterung abgesehen, obschon gerade z. B. rote Rüben als Zulage eine Steigerung der Diurese zur Folge hatten. Doch müsste dabei ausser der ungleichen Fresslust eine geringere Säureausscheidung, bzw. stärkere Alkaliausscheidung in Kauf genommen werden, was bei der Fragestellung nicht erwünscht war.

Für die Dauer eines Versuches befanden sich die Tiere auf Drahtgitter in Käfigen von 15 auf 15 cm; da von einem Tier allein für häufige Messungen zu wenig Urin erhältlich ist, wurden je zwei Tiere in einen Käfig gesetzt. Der abtropfende Harn sammelte sich nach Passage eines kleinen Papierfilters — zum Aufhalten der Kotbestandteile am Ausfluss eines grossen Glastrichters eingesetzt — in dem untergestellten Gefäss. Wichtig war es, den Urin in regelmässigen Intervallen aufzufangen, was auf einige Schwierigkeiten stiess. Am besten bewährte sich noch das Auspressen der Harnblasengegend, wobei der Erfolg allerdings eher auf den Angstzustand oder auf eine Schmerzreaktion zurückzuführen ist als auf den mechanischen Druck. Die Untersuchungen wurden meist in Intervallen von 1—2—5—12 Stunden angestellt, über eine Gesamtdauer von 24 Stunden, je nach dem untersuchten Medikament.

B. Bestimmung der Säureausscheidung

Da auf der einen Seite bloss pH-Messungen keinen Aufschluss geben über die tatsächlich ausgeschiedenen Säuremengen (Pufferung), anderseits eine Titration unter Zuhilfenahme von Indikatoren an und für sich schon ungenau ist und je nach dem verwendeten Reagens verschiedene Werte ergibt, wurde elektrometrisch titriert. Auf Schutz gegen Kohlensäureverlust wurde verzichtet. Der dadurch entstehende Fehler ist mässig, da die Hauptpufferkapazität des Harns im Gegensatz zum Blut durch Phosphat bedingt ist.

Nach genauem Abmessen der ausgeschiedenen Urinmenge wurde an einer Portion von 2 ccm das pH gemessen und dann mit $n/10$ HCl (bzw. $n/10$ NaOH) bis zu einem pH von 7,4 — entsprechend dem Blut-pH — titriert. Die pH-Messung selber wurde in der üblichen Weise mit einer Glas- und Kalomelelektrodenkette durchgeführt, so dass während der Titration eine ständige Kontrolle des pH möglich war. Die zugesetzten Laugmengen —

als Messwert für die ausgeschiedenen Mengen Säure — wurden in einer Titrationskurve aufgetragen (Fig. 1). Die verwendete Glaselektrode wurde nach Angaben von Dubuisson (4) angefertigt und besteht aus einem gewöhnlichen Glasrohr von ca. 6 cm Länge und 5 mm Lichtweite, wobei auf das eine Ende desselben eine feine Membran aus Corningglas geschmolzen wird, indem man das angeglühte Glasrohr auf eine zuvor geblasene sehr dünnwandige Kugel des Spezialglases aufsetzt und so eine Kalotte herausbricht. Das fertige Stück wird mit einer Lösung aus Chinhydron in $n/10$ HCl gefüllt, worauf die Elektrode für 3—4 Tage in $n/10$ HCl aufbewahrt wird. Zur Ableitung der Meßströme verwendet man eine Platinelektrode, die mit einem kleinen Gummiring auf der Öffnung der Glaselektrode aufsitzt und in die Chinhydronlösung eintaucht.

Die Kalomelektrode besteht aus einem kleinen zylindrischen Glasgefäß mit je einem zu- und abführenden Schenkel. Die Zuleitung führt mit einer gewinkelten Kapillare, die mit gesättigter KCl-Lösung in Agar-Agar gefüllt ist, aus dem Messgut in den zuführenden Schenkel. Von dort aus fließt der Strom durch die gesättigte KCl-Kalomellösung in das Quecksilber am Grunde des Zylinders und über einen kleinen eingeschmolzenen Platindraht in den mit Quecksilber gefüllten abführenden Schenkel.

Ebenfalls mit einem Winkelansatz — zur Behebung des Platzmangels — kommt die Burette über das Messgefäß zu stehen. Als Rührvorrichtung genügt ein langer, unten etwas flach geschmolzener Glasstab in Verbindung mit einem Motor (Fig. 2).

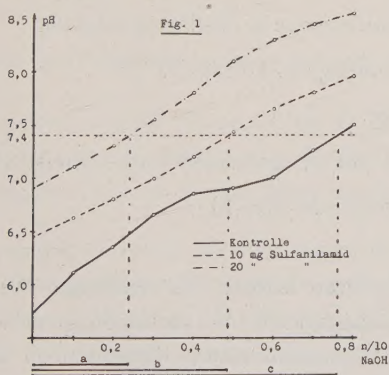


Fig. 1 Titrationskurve

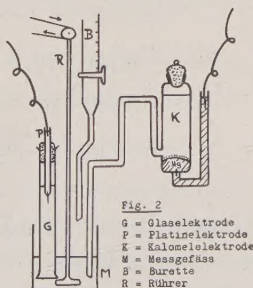


Fig. 2
G = Glaselektrode
P = Platinelektrode
K = Kalomelektrode
M = Messgefäß
B = Burette
R = Rührer

Fig. 2 Schema des pH-Messgerätes

Das Gerät wurde vor jedem Versuch mit Standardacetat und verschiedenen Boratpuffern geeicht, ferner vor jeder Messerie nachgeprüft. Hierbei stellten sich bloss minimale Schwankungen ein.

Das pH des Rattenurins unterliegt im Verlaufe des Tages und je nach Nahrung starken Schwankungen vom sauren bis ins alkalische Gebiet. Deshalb wurde in einleitenden Versuchen zunächst untersucht, wie der Säuerungsmechanismus wirksam stimuliert werden kann. Ammoniumchlorid erwies sich als ungünstig, weil der Effekt bei der angewandten subcutanen Applikationsart zu gering war und inkonstant ausfiel. Hingegen befriedigten die Versuche mit peroralen Gaben von $n/10$ HCl, wobei der diuretische Effekt sich ausserdem vorteilhaft auswirkte. Die verabreichten Mengen betrugen 20—33 ccm pro kg Ratte. Es kam dabei als Schlundsonde eine abgestumpfte grobe und mit einem Gummischläuchlein überzogene Injektionsnadel zur Anwendung, die sich gut auf eine 10 ccm Spritze aufsetzen liess.

Aus den Titrationskurven wurde die pro Tier ausgeschiedene Säuremenge nach folgender Formel ermittelt:

$$S = \frac{L \times H}{V \times n} \times 0,1, \text{ wobei}$$

S = ausgeschiedene Säuremenge in Milliäquivalenten

L = gemessene Laugenmenge $n/10$ bis pH 7,4

H = Harnmenge in ccm

V = Anzahl ccm Urin, mit der gemessen wurde (meist 2)

n = Anzahl der Versuchstiere (also 2)

Zur Korrektur der Gewichts differenzen wurden die erhaltenen Werte auf 1 kg Tier bezogen. Um in jedem Zeitpunkt des Versuches die genaue Menge der bis dahin ausgeschiedenen Säureäquivalente feststellen zu können, wurde die progressive Darstellung gewählt. Als Beispiel sei ein Versuch durchgerechnet:

Versuch 7

Gewicht der Tiere 200 g

2 Kontrolltiere

5 ccm n/10 HCl per os

2 Tiere mit 10 mg Sulfanilamid + 5 ccm „ „

2 Tiere mit 20 mg „ + 5 ccm „ „

Zeit h	Tier	Urin ccm	pH	Bei Titr. verw. n/10 NaOH bzw. HCl	Milliaeq. pro Tier	Milliaeq. pro kg Tier	Progressiv dargestellt
1 ^{1/2}	1	8,7	6,8	0,03 ccm Lauge	0,0066	0,033	0,033
	2	7,6	7,5	0,015 Säure	— 0,0028	— 0,014	— 0,014
	3	9,4	7,7	0,033 „	— 0,0077	— 0,038	— 0,038
4	1	13,8	6,5	0,18 Lauge	0,062	0,31	0,343
	2	8,5	7,5	0,02 Säure	— 0,004	— 0,021	— 0,035
	3	10,9	7,55	0,04 „	— 0,011	— 0,054	— 0,092
9	1	14,5	6,55	0,175 Lauge	0,063	0,317	0,66
	2	11,8	6,95	0,085 „	0,025	0,125	0,09
	3	10,3	7,05	0,05 „	0,013	0,064	— 0,028
24	1	2,2	5,7	2,35 „	0,129	0,646	1,306
	2	6,2	6,1	0,55 „	0,085	0,426	0,516
	3	11,8	6,1	0,465 „	0,137	0,686	0,658

Die letzte (hervorgehobene) Kolonne wird in Kurvenform dargestellt (Fig. 3).

Die Versuche wurden hauptsächlich in drei Versuchsreihen durchgeführt, wovon jede aus 6 Einzelversuchen bestand (eine Reihe für die Sulfanilamidversuche, zwei Reihen für die Atropinversuche).

Einige weitere Versuche wurden angestellt zu Kontrollzwecken und zu einführnden Untersuchungen betreffend die Frage über die Histaminwirkung. Die einzelnen Versuche wurden entsprechend dem oben beschriebenen Versuch 7 durchgeführt, also mit je zwei Kontrolltieren, zwei Tieren mit schwächerer und zwei mit der stärkeren Dosierung, so dass pro Versuch 6 Tiere verwendet wurden.

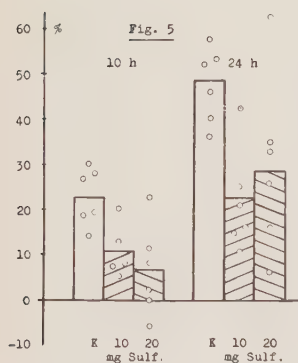
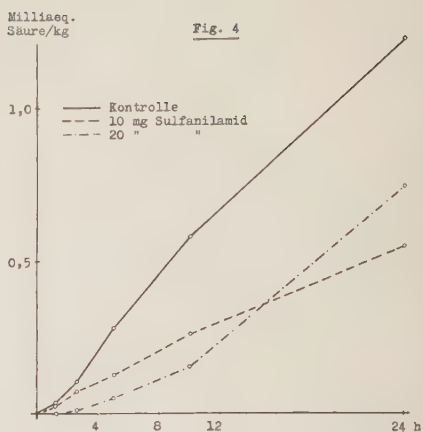
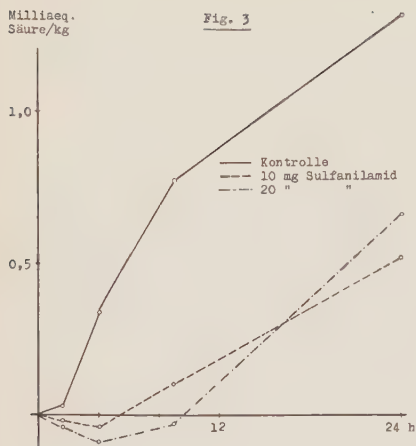


Fig. 3 Kurve zu vorstehendem Beispiel

Fig. 4 Mittelwertkurve der Versuche mit Sulfanilamid

Fig. 5 Darstellung der ausgeschiedenen Säuremengen in % der verabreichten HCl. Versuche mit Sulfanilamid. Werte für 10 und 24 Stunden

VERSUCHE MIT SULFANILAMID

Es wurden 6 Versuche mit je 3 Rattenpaaren durchgeführt. Davon diente 1 Paar als Kontrolle, ein weiteres wurde mit 10 mg Sulfanilamid dosiert und das dritte mit 20 mg pro Tier von 200 g Gewicht. Zur Ansäuerung erhielt jedes Tier 5 ccm n/10 HCl per os, wobei bei den entsprechenden Ratten das Medikament in der Säure gelöst verabreicht wurde. Diese Dosen entsprechen beim Menschen mit einem mittleren Durchschnittsgewicht von 70 kg einer einmaligen Einnahme von 3,5 bzw. 7 g Sulfanilamid und 1,75 Liter n/10 HCl. Sowohl Säure als auch Medikament wurden gut vertragen.

Nach Umrechnung der titrierten Säuremengen in Milliäquivalente pro kg Tier wurde der Mittelwert der Versuchsreihe errechnet, der also sowohl für die Kontrolle wie die beiden Dosierungen je 12 Tiere umfasst (Fig. 4). Eindeutig ergibt sich die erwartete Hemmung der Säureausscheidung durch Sulfanilamid, und zwar besonders deutlich in den ersten 10 Stunden. Die in 10 bzw. 24 Stunden ausgeschiedene relative Säuremenge (in % der verabreichten) sind für die einzelnen Versuche sowie im Mittel in Fig. 5 graphisch dargestellt. Die Streuung ist beträchtlich. Die mittlere Ausscheidung in 24 Stunden beträgt auch in den Kontrollen nur 49 %. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die Tiere normalerweise einen alkalischen Urin ausscheiden, unsere Werte aber auf das Blut-pH 7,4 Bezug nehmen. Es wird somit ein Teil der in unserer Aufstellung fehlenden Säure schon verwendet, um von der alkalischen Seite bis zum pH 7,4 zu gelangen. Vor allem aber wird der durch die Lungen ausgeschiedene Anteil nicht erfasst.

Es lassen sich somit an der Rattenniere dieselben Resultate ermitteln, wie sie Höber an Perfusionsversuchen an der Froschniere, ferner Pitts und Lot-speich am Hund gefunden haben.

VERSUCHE MIT ATROPIN

Hier wurde die Säureausscheidung in zwei Serien zu je 6 Versuchen geprüft. Jedesmal wurden 6 Tiere verwendet, wieder paarweise als Kontrolle und mit zwei verschiedenen Dosierungen. Das Medikament — Atropin.sulfuric. — wurde in physiologischer Kochsalzlösung unter die Bauchhaut injiziert, und zwar in Mengen von 5 bzw. 50 Gamma pro kg Ratte. Auf den Menschen umgerechnet ergibt das Dosen von $1\frac{1}{3}$ bzw. $3\frac{1}{3}$ mg auf 70 kg. In der ersten Versuchsserie wurde mit 20 cem n 10 HCl pro kg angesäuert: die Versuchsintervalle betrugen 3–6 Tage, wobei aus 24 zur Verfügung stehenden Ratten immer neue Kombinationen ohne bestimmtes Schema gewählt wurden. Da sich aber im Laufe dieser Arbeiten zeigte, dass anscheinend noch zu wenig Säure verabreicht worden war — besonders junge Tiere aus einer andern Zucht sprachen weniger gut an und hatten häufig alkalischen Urin — wurde bei der zweiten Versuchsserie mit 33 cem n 10 HCl pro kg angesäuert. Ferner wurden jetzt nur 12 Tiere, aber zu 2 Parallelversuchen miteinander verwendet und für die folgenden Arbeiten ein bestimmter Turnus gewählt, so dass schliesslich jedes Tierpaar einmal als Kontrolle und je einmal für die beiden Dosierungen verwendet worden war. Bestimmend dafür war die Überlegung, dass dadurch die individuellen Schwankungen weitgehend ausfallen würden, da an jedem Tierpaar die Reaktionsweise gesondert studiert werden könnte. Doch das Ergebnis fiel anders aus als erwartet.

Erste Versuchsreihe

Die 6 Versuche verliefen im einzelnen wohl etwas verschieden, ergaben aber im Prinzip mit einer Ausnahme ähnliche Kurven (Fig. 6). Aus der Mittelwertskurve (Fig. 7) für die ganze Serie geht eindeutig hervor, dass an der Rattenniere keine Hemmung der Säureausscheidung durch Atropin erreicht wird. Es fällt im Gegenteil besonders in der zweiten Versuchshälfte eine vermehrte Säureausscheidung auf. Hingegen konnte man auf anderem Gebiet eine Hemmung beobachten, und zwar bei der Diurese. Fig. 8 ergibt die Kurve aus den entsprechenden Mittelwerten wieder und zeigt, dass der Hauptgipfel der Urinausscheidung nach Atropin um ca. 2 Stunden verspätet erscheint.

Entsprechend der Fig. 4 der Sulfanilamidversuche wurde auch hier die ausgeschiedene relative Säuremenge bestimmt. Fig. 9 ergibt für die Kontrolltiere negative Werte, bei den atropinisierten Tieren erschien im Mittel $\frac{1}{3}$, im Maximum $\frac{7}{10}$ der zugeführten Säure nach 24 Stunden wieder im Urin.

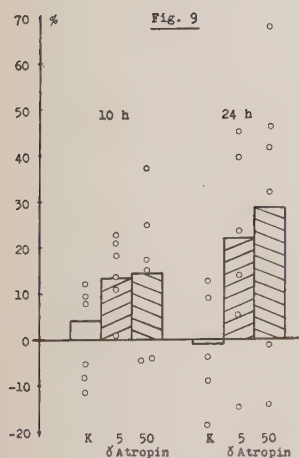
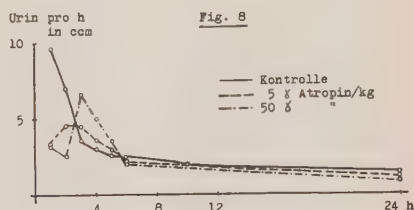
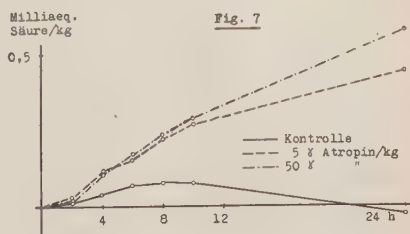
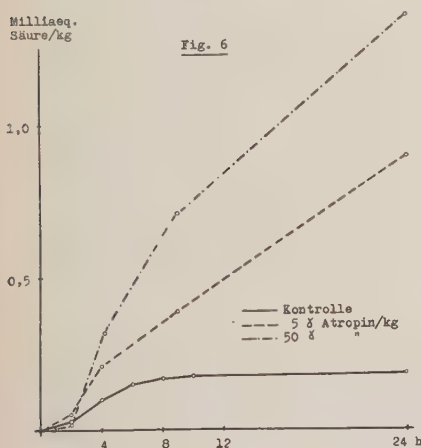


Fig. 6 Beispiel eines Atropinversuches

Fig. 7 Mittelwertskurve der 1. Serie Atropinversuche, Säureausscheidung

Fig. 8 wie Fig. 7, aber für die Diurese

Fig. 9 Darstellung der ausgeschiedenen Säuremengen in % der verabreichten HCl. Atropinversuche 1. Serie. Werte für 10 und 24 Stunden

Zweite Versuchsreihe

In den ersten beiden Versuchen ergaben sich ähnliche Kurven wie sie in der ersten Serie erhalten wurden. Hingegen verwischte sich in den folgenden 4 der Effekt der überschüssenden Säureausschwemmung immer mehr, vollends in der Mittelwertskurve (Fig. 10). Das deutete auf die Möglichkeit hin, dass das Atropin, welches die Tiere in den vorhergehenden Versuchen erhalten hatten, noch einige Zeit nachwirkte, besonders deutlich bei der stärkeren Dosierung. Es muss sich um eine Nachwirkung von mindestens 3—4 Tagen handeln, da die Versuche in diesen Intervallen durchgeführt wurden. Hatten wir diese Versuchsanordnung in diesem speziellen Turnus gewählt, um einen deutlicheren Effekt mit weniger individuellen Schwankungen zu erhalten, so ergab sich das Gegenteil davon, nämlich eine Verwischung. Wir wurden dadurch aber auf die kumulative Wirkung des Atropins auch in Hinsicht auf die Säureausscheidung der Niere aufmerksamer gemacht. Diese Annahme wurde folgendermassen geprüft: In zwei abschliessenden Versuchen wird die letzte Kombination der Tiere aus der zweiten Serie übernommen. Im ersten Versuch wurden die Ratten — ausgenommen die Kontrolle — am Vortag morgens und abends mit 50 gamma pro kg Körpergewicht behandelt. Hierauf erfolgte am Versuchstag mit dem zweiten Versuch zusammen die gewöhnliche Anordnung. Als Ergebnis zeigte sich bei den vorbehandelten Tieren eine starke Mehrausscheidung, die nach 10 Stunden die doppelte Menge der Kontrolle beträgt, nach 24 Stunden nicht ganz $1\frac{1}{2}$ mal so viel (Fig. 11).

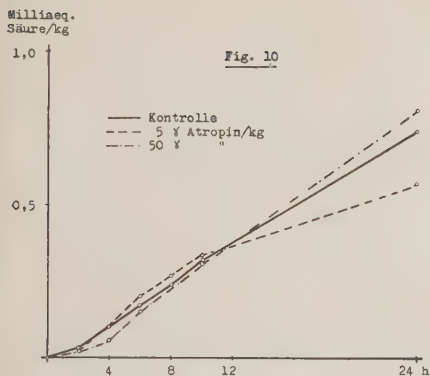


Fig. 10

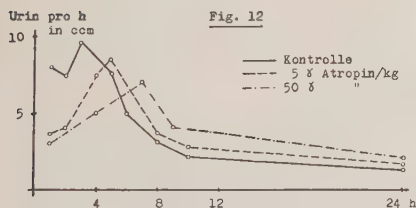


Fig. 12

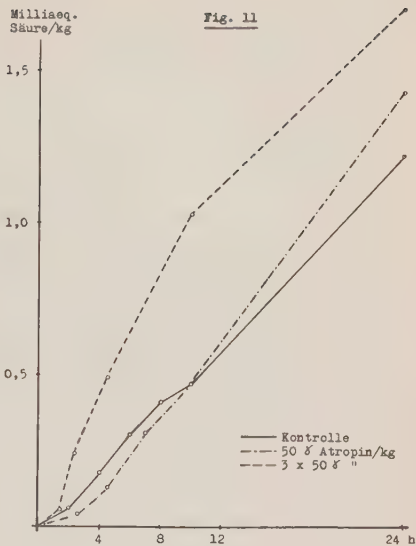


Fig. 11

Fig. 10 Mittelwertskurve der 2. Serie Atropinversuche, Säureausscheidung

Fig. 11 Kumulative Wirkung des Atropins auf die Säureausscheidung

Fig. 12 Wie Fig. 10, aber für die Diurese

Es fällt auf, dass im Gegensatz zu den Säureausscheidungskurven die gemittelten Diuresekurven der beiden Serien keinen Unterschied zeigen. (Fig. 12). In beiden äussert sich die hemmende Wirkung des Atropins im flachen Verlauf. Anscheinend ist dieser Effekt bei den angewandten Dosierungen nur von kurzer Dauer, sicher aber schon abgeklungen, wenn ein neuer Versuch eingeleitet wird. Allerdings untersuchte man nicht, ob bei stärkeren Atropindosen eine Protrahierung der Diuresehemmung eintritt, was aber nicht gerade als wahrscheinlich erscheint.

Die Betrachtung der gesamthaft ausgeschiedenen Säuremengen ergibt nichts Neues, da sich auch hier die Kumulation widerspiegelt. Entsprechend ist auch die Variationsbreite ausgeglichener, im Allgemeinen kleiner als in der ersten Serie, was nicht ganz verständlich ist. Ob sich darin eine gewisse Gewöhnung an das Medikament äussert ist fraglich.

Zusammenfassend kann somit über die Ergebnisse der Atropinversuche gesagt werden:

1. Eine Hemmung der Säureausscheidung durch Atropin ist nicht feststellbar. Eine Parallele zur Magenschleimhaut besteht also hier nicht.
2. Hingegen beobachtet man eine Hemmung der Diurese um 2—3 Stunden.
3. Es zeigt sich eine langandauernde Säuremehrausscheidung bei den mit Atropin behandelten Tieren, namentlich in der zweiten Hälfte der Versuche der ersten Reihe.
4. Bei wiederholten Atropingaben wird eine kumulierende Wirkung der unter 3 erwähnten Erscheinung beobachtet, besonders bei der starken Dosierung. Die Diuresehemmung scheint nicht kumulativen Charakter zu haben.

DISKUSSION

1. Unsere Diureseversuche mit Sulfanilamid ergeben in Übereinstimmung mit den Arbeiten von Höber und Pitts und Lotspeich (am Frosch und am Hund) auch bei der Ratte eine Hemmung der Säureausscheidung. Bereits in der Einleitung wurde darauf hingewiesen, dass es sich dabei um eine Blockierung der Karbanhydrase handeln muss.

2. Die verzögernde Wirkung des Atropins auf die Diurese wurde unter anderem bereits von Kuschinsky (8) beschrieben, der bei der Ratte in Dosen von 10 mg auf 100 g Tier (subcutan oder intraperitoneal) eine Hemmung der Wasser- und Chlorausscheidung fand. Unser diuresehemmender Effekt trat schon bei $\frac{1}{2000}$ dieser Dosis auf (50 Gamma pro kg Tier), was etwas verwundert, ist doch die Ratte gegen Atropin auffallend tolerant; so hat Joël (7) bis 100 mg pro 100 g Ratte verabreichen können. Es würde dies einer extremen Wirkungsbreite von 1 : 20 000 entsprechen!

Der Effekt an und für sich erscheint noch unklar. Als massgebend werden sowohl Rückresorption wie Gefässfaktoren angegeben. Doch schon die normale Regulation der Diurese ist ein ausserordentlich komplexer Vorgang und abhängig von renalen und extrarenalen Faktoren, was ein Studium der Atropinwirkung umso schwieriger gestaltet.

Die Förderung der Säureausscheidung bei der Niere durch Atropin scheint zunächst in einem gewissen Gegensatz zum hemmenden Einfluss dieser Substanz auf die Salzsäuresekretion der Magenschleimhaut zu stehen. Überlegt man sich aber die Beziehungen von Magensäureproduktion und Säureausscheidung im Urin im Rahmen des Stoffwechsels, so wird dieser scheinbare Gegensatz verständlich. Unter normalen Bedingungen besteht im Körper ein Säure-Basengleichgewicht, das unter allen Umständen aufrecht erhalten werden muss. Dies bedingt, dass beim Versagen eines der vielen Regulationsmechanismen ein anderer vermehrt einspringen muss. So hat bei verminderter Salzsäuresekretion des Magens, wie es durch Atropin erreicht wird, insbesondere unter acidotischen Verhältnissen (in unseren Versuchen wurde dies durch perorale Salzsäureverabreichung erreicht), in erster Linie die Niere Mehrarbeit zu leisten und den Ausfall der Magenregulation zu decken. In diesem Zusammenhang interessiert das Verhalten bei Histaminverabreichung; es sollte, wenn unsere Annahme stimmt, einen umgekehrten Effekt zur Folge haben. Die Niere hätte also wegen der vermehrten Magenleistung weniger Säure zu eliminieren.

Bei unseren Histaminversuchen stiessen wir auf unerwartete Schwierigkeiten. Die Untersuchungen an der Ratte und hierauf auch am Meerschweinchen erwiesen sich als unbrauchbar. Es gelang vor allem nicht, in durch die Wirkungskdauer des Histamins vorgeschriebenen kurzen Intervallen genügend Urin zur Titration zu gewinnen. Wir verzichteten deshalb auf eine eigene Publikation und verweisen auf entsprechende Literaturangaben. Boyd und Mitarbeiter (1) finden beim Hund eine Verschiebung des Urin-pH nach der alkalischen Seite für eine Dauer von 2 Stunden nach der Injektion (0,7 mg), parallel zur Salzsäureausscheidung in den Magen. Ganz entsprechende Ergebnisse hatte Hiller (5) bei Dosen von 1—3 mg pro kg Tier. Dieser Autor fasst die Alkalisierung des Urins auf als eine infolge der Giftwirkung abnorme Funktion der Niere. Für uns jedoch sprechen diese Befunde für die Annahme eines Gleichgewichtes in der Funktion von Magen und Niere zur Erhaltung eines konstanten inneren Milieus. Ob die zuerst beschriebene Diuresehemmung dann die einzige Wirkung des Atropins auf die Niere direkt darstellt kann nicht mit Sicherheit gesagt werden.

Kumulation trafen wir nur an in der Wirkung auf die Säureausscheidung, nicht aber bei der Diuresehemmung. Es werden anscheinend verschiedene Funktionen der Niere auch verschieden betroffen.

ZUSAMMENFASSUNG

Durch den Befund einer hohen Kohlensäureanhydrasekonzentration in der Niere wie im Magen, zusammen mit der Hemmung der Säureausscheidung durch den Anhydraseinhibitor Sulfanilamid an beiden Organen stellt sich die Frage, ob der Mechanismus der Säureausscheidung in beiden Organen der gleiche sei. Es wurde daher die Wirkung von Sulfanilamid und Atropin auf die Säureausscheidung der Niere in Diureseversuchen an Ratten untersucht.

1. Für Sulfanilamid (10—20 mg pro Tier) ergab sich dabei eine bereits an Frosch und Hund festgestellte vorübergehende Hemmung der Urinsäuerung, was auf eine Schädigung der Kohlensäureanhydrase in der Niere zurückzuführen ist.

2. Atropin bewirkt auch an der Ratte eine Diuresehemmung von 2—3 Stunden. Bei Dosen von 5—50 γ pro kg Tier findet man keine Hemmung der Säureausscheidung durch die Niere, es fehlt also die Parallele zur Magenwirkung des Atropins. Hingegen zeigt sich eine langandauernde Säuremehrausscheidung besonders 8—10 Stunden nach Applikation des Medikamentes. Dabei ergibt sich bei wiederholten Dosierungen eine mindestens über 4 Tage hinaus feststellbare Kumulation. Diese Mehrausscheidung ist möglicherweise als regulatorische Kompensation der gehemmten Ausscheidung im Magen zu denken.

Auf entsprechende Befunde in der Literatur in Versuchen mit Histamin wird hingewiesen.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 *Boyd T.E. e.a.* Proc. of Soc.f. Exp. Biol. a. Med. 25; 451, 1928
- 2 *Davenport H.W.* J. of Physiol. 97; 32, 1939. 94; 16, 1938
- 3 *Davenport H.W.* Am. J. Physiol. 133; P 257, 1941
- 4 *Dubuisson M.* J. of Physiol. 94; 461, 1939
- 5 *Hiller A.* J. of Biol. Chem. 68; 833, 1926
- 6 *Höber R.* Physical Chemistry of Cells and Tissues
Philadelphia 1945
- 7 *Joël E.* Arch. f. exp. Path. und Pharm. 132; 70
- 8 *Kuschinsky G. und Langecker* Arch. f. exp. Path. und Pharm. 204/06; 718, 1947
- 9 *Locke, Arthur e.a.* Science N. Y. I 66—67, 1941
- 10 *Mann F.D. e.a.* Am. J. Digest 8; 451, 1941
- 11 *Mann T. und Keilin D.* Nature 146; 164, 1940
- 12 *Meldrum N.U. und* J. of Physiol. 75; 15 P—16 P, 1932
Roughton F.J.W. Nature (London) 1933 I, 874, 1933
- 13 *Montgomery H. und Pierce J.A.* Am. J. Physiol. 118; 144, 1937
- 14 *Pitts R.F.* Federation Proceedings 7; 418, 1948
- 15 *Pitts R.F. und Lotspeich W.D.* Am. J. Physiol. 147; 148, 1946

